

<<若手研究者紹介>>



皮膚を介する薬物および有効成分のデリバリー

藤 堂 浩 明 Hiroaki Todo

城西大学薬学部臨床薬物動態学講座

1. 皮膚を介した医薬品および化粧品の 有効成分の DDS

皮膚は医薬品だけでなく、化粧品や香粧品など数多くの化学物質が適用されている。外界にさらされた臓器である皮膚の働きは、からだを環境から守ることにあるため、化学物質の浸透性は消化管粘膜と比べてはるかに低い。しかし、物理薬剤学や生物薬剤学の概念が発達・普及したことにより、皮膚適用した薬物の吸収に関する物理的及び生物的特性が明らかになり、皮膚が全身作用を目的とした薬物の投与部位の一つとして注目されるようになった。現在では TDS (Transdermal Delivery System, 経皮吸収治療システム) と呼ばれる全身作用性経皮適用製剤が多く販売されており、心臓病治療薬であるニトログリセリンや硝酸イソソルビド、喘息治療薬であるツロブテロールや禁煙補助薬であるニコチンを含む貼付剤などが知られている。一方、化粧品は従来、人体への作用が“緩和”で、医薬品とは異なり皮膚に浸透・吸収されないものと考えられてきた。しかし、近年耳にすることが多くなった機能性化粧品 (functional cosmetics) の中には、有効成分が皮膚に浸透して老化防止 (抗シワ)、美白および保湿な

どの美しさや若さを保つための効能を発揮するものもある。したがって、化粧品においても医薬品と同様に有効成分を必要とときに、必要な量を目的とする部位に皮膚を介して送り込む Cosmetic Delivery System が必須となりつつある。そこで、本邦では、医薬品や化粧品の有効成分もしくは栄養素の皮膚を介した Delivery System に焦点をあて、現在当研究室にて検討している内容について述べる。

2. 皮 膚 の 構 造

皮膚の表面積は成人で約 1.7 m²、体重の約 16% を占め、皮膚には全血液の 1/3 が循環している。皮膚は表皮 (epidermis)、真皮 (dermis) および皮下組織から構成され、汗腺や毛囊などの付属器官が表皮から真皮を貫通している (図 1)。また、表皮は、角層 (stratum corneum) とそれ以外の層 (生きた表皮) に便宜的に分けられる。ケラチノサイト (keratinocyte) (角化細胞) は、生きた表皮の大部分を占める細胞で、角化を特徴とする細胞である。一方、角層は、ケラチンマトリックスで満たされた扁平な死細胞 (corneocyte) から成る多層膜が存在し、外因性物質に対するバリアの役割を果たしており、経皮吸収において最も高いバリア能を有する層と考えられている。

真皮はコラーゲンからなる膠原繊維、エラスチンからなる弾性繊維、レチクリンからなる細網線維が中心を占める厚さ 3 ~ 5 mm の結合組織のマトリックスである。真皮は皮膚の大部分を占め、表皮の上部には血管、リンパ管などが存在し、皮膚を透過してきた薬物はここから全身血管系に移行する。また、血管系の他にも神経、汗腺などの皮膚付属器官

筆者紹介：2001 年名城大学大学院薬学研究科薬学専攻修士、同大学院薬学研究科製剤学研究室 (檀上和美教授) に進学し、2004 年 3 月に吸入用インスリン微粒子製剤の吸収性および安定性に関する研究で、博士 (薬学) の学位を取得。2004 年 4 月に城西大学薬学部臨床薬物動態学講座助手 (杉林堅次教授)。現在に至る。日本薬学会第 16 年会最優秀発表者賞、日本薬学会第 29 回 Postdoctoral Presentation Award 受賞。現在、皮膚に適用する医薬品だけでなく化粧品に関して、その有効性および安全性に関する研究に取り組んでいる。

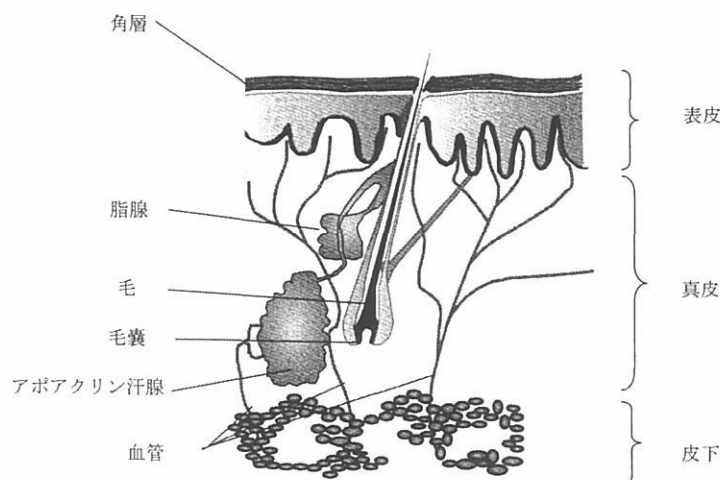


図1 皮膚模式図

が存在している。

3. 物質の皮膚透過経路と経皮吸収

薬物の皮膚透過経路には、角層の細胞間隙 (intracellular space) や細胞内 (transcellular) ルートを透過する経皮膚経路と付属器官を透過する経付属器官経路がある。皮膚付属器官からの薬物の透過は毛包 (hair follicle) を介した経路が主であるが、皮膚付属器官が皮膚上で占める面積が0.1%程度であるため、定常状態における付属器官からの薬物透過の寄与は小さいと考えられる。

皮膚適用された物質は、表皮を拡散して透過した後、真皮または皮下組織に存在する毛細血管壁を透過して全身循環系に移行する。これら経皮吸収の全過程のうち、多くの物質では角層の透過過程が律速段階となる。物質の皮膚透過はほとんどが受動拡散によって進み、基剤と皮膚を介する物質の濃度勾配が物質移動の駆動力となる。また、高分子薬物やイオン性物質などの特殊なものを除いて、適用部位のほとんどを占める角層実質部を通るルートが汗腺や毛嚢を通るルートよりも重要である。したがって、角層が全体的に脂溶性の高い密な膜であることを考えあわせると、脂溶性の高い物質ほど皮膚に分配しやすく、分子量の小さいものほど皮膚中を速く拡散し、それらの皮膚透過速度は大きいことが理解される。

4. 薬物や化粧品有効成分の皮膚浸透性や透過性の改善

前述したようにニトログリセリンなどごく一部の

薬物を除いて皮膚透過性は低く、全身性の治療効果を期待して薬物を皮膚に適用する場合には皮膚透過性の改善が必要となる。しかし、透過促進技術の発展によりペプチド、タンパク質、核酸などの従来の低分子化合物とは異なった内因性物質またはそれに類似した高分子医薬品などが経皮適用製剤として注目されている。また、近年ではいつまでも美しく健やかに在りたいと願う人々の増加から抗酸化機能を有するビタミンCやその誘導体などの水溶性ビタミンやコエンザイム Q10 に代表される脂溶性ビタミンや保湿効果を有するコンドロイチン硫酸塩やヒアルロン酸などの皮膚適用が注目されている。皮膚からの物質の浸透性や透過性を改善させる方法として、化学的促進法および物理的促進法の二つがよく知られている。前者には、プロドラッグ化や Azone、脂肪酸エステル類、エタノールに代表される吸収促進剤の利用やマイクロカプセル化およびナノカプセル化などがある。後者には、電気を利用したイオントフォレーシスやエレクトロポレーション、超音波を利用したフォノフォレーシス、高圧下で皮膚に小孔を生じさせる JET injection 法、極小の針を利用したマイクロニードル法などが知られている。

5. 研究室での取り組み

現在研究室では、皮膚を介した物質の浸透性および透過性の評価を行っている。その中には、培養皮膚を貼付剤の基剤とした新規 Drug delivery system の構築¹⁾やナノパーティクルやマイクロパーティク

ルの皮膚透過性の評価、灸処理による薬物皮膚透過性の改善、エレクトロポレーションおよびイオントフォレーシスなどの電場を利用した薬物の皮膚透過性の制御^{2, 3)}やマイクロニードルを用いた DDS⁴⁾など多岐に渡っている。また、近年高まりつつある動物愛護の観点から動物実験代替法の開発が重要視されており、皮膚を構成している角化細胞および線維芽細胞からなる三次元培養ヒト皮膚モデルを用いて薬物のヒト皮膚透過性を簡潔に予測する方法についてもすでに報告している⁵⁾。

さらに、医薬品だけでなくの化粧品の有効成分や栄養素の皮膚適用後の浸透性・透過性評価や電解水の化粧品基剤としての有用性評価も行っている。本報では、上記に示した内容についていくつか取り上げる。

5.1 薬物のヒト皮膚透過性の予測

Combinatorial Chemistry や High Throughput Screening の進歩に伴いリード化合物を探索することが容易となり、強い薬理活性を見込んだ薬物の選択が可能となってきた。しかし、生体膜透過性の評価の迅速化が未だ進んでおらず、これらが医薬品開発の律速となっている。極性の異なる 7 種類の薬物に対して三次元培養ヒト皮膚モデルおよびヘアレスラット摘出皮膚を用いて薬物透過性について検討した⁶⁾。各皮膚に対して、薬物の拡散係数と分配係数を Scheuplein 式にて解析した結果、すべての薬物の分配係数には違いが見られなかったにも関わらず、拡散係数は 10 ～ 50 倍高値を示した。薬物の皮膚透過係数が分配係数と拡散係数の積で表されるので、三次元培養皮膚を用いた各種薬物の透過性は 10 ～ 50 倍速となる。さらに、三次元培養皮膚とヒト皮膚の薬物透過性との相関関係が得られたことから、薬物の皮膚透過性を迅速に調べる方法として有用であると考えられた。現在では、近赤外分光分析法を用いた、薬物のリアルタイム生体膜透過性評価方法について検討中である。

5.2 Microneedle 経皮投与治療システムを利用した薬物透過性制御

Microneedle 経皮投与治療システムを利用し、皮膚適用後の皮内薬物動態を解析・制御することで広範囲の薬物に適用しうる、安全で低コストかつコンプライアンスの良い DDS を現在検討中である。Microneedle は、薬物の物理的透過促進方法として

注目されている手法の一つである。医薬品の経皮投与に微小な針を用いる手法は、1970 年代始めに提案され、MEMS (microelectromechanical system) 研究の進展により、1990 年代に半導体微細加工技術でシリコンや金属の微小ニードルを作成する試みが活発になった。すでに、Martant や McAllister らは、Microneedle 処理の有無が薬物皮膚透過性におよぼす影響について検討している。

我々は、皮膚が角層と生きた表皮の 2 つのバリア (抵抗) R_{sc} および R_{ved} を有していると仮定し、薬物の皮膚透過係数に及ぼす Microneedle 処理の影響について皮膚透過実験より得られたパラメーターをもとに解析した⁴⁾。その結果、Microneedle の処理方法を修飾することにより薬物の皮膚透過速度をコントロール出来ることを見いだした。これらは、薬物の皮膚からの Microneedle による DDS において有益な情報を提供する方法と成り得る。

現在は、ナノレベルの微細加工技術として技術の進展が著しいナノインプリント技術により調製された生分解性樹脂の Microneedle (長さ 50 ～ 100 μm) を用いて、安全で有効性の高い経皮システムの開発を目指している。また、皮膚内での薬物の徐放機能を付加するために、ハイドロゲルや生分解性のナノ粒子などの適用についても検討中である。これら生体親和性・適合性樹脂のナノレベルの微細加工技術が確立されれば、経皮吸収治療システムのみならず再生医療のためのスキャフォールドやインプラントの製造に極めて有用な技術となり、種々の医療材開発にも貢献しうると考えられ得る。

5.3 Needle-free injector を用いた皮膚貯留型 Drug Delivery system

無針注射器による薬物投与方法は、皮膚を介した薬物透過の最大の障壁である角層バリアを物理的原理 (射出圧) により克服する方法として注目されている。無針注射は従来の皮内あるいは皮下の薬物治療送達デバイスの代わりとしてより安全な投与方法として世界的に注目されている。すでに、無針注射器による薬物投与はリドカイン、インスリンおよびヒト成長ホルモンなどの投与に利用されている。これらデータの多くは、無針注射器により投与された薬物と注射器を用いて皮内投与された薬物の Pharmacokinetics/Pharmacodynamic の同等性や無針注射器により投与された薬物の薬物量や到達部

位をブタ皮膚やラット皮膚もしくは polyacrylamide gel などのヒト皮膚代替膜を用いて評価されている。しかし、これら評価方法は注射器を用いた皮下投与方法の代替法としての無針注射器の利用であるため、無針注射器を用いた皮膚からの新規 drug delivery system の構築を考えた場合、従来の方法の他に *in vitro* 皮膚透過性などの評価方法が必要となりうると思われる。

非経口投与ルートである皮膚を介した薬物送達システムである (Transdermal Delivery System) TDS は、肝臓での初回通過効果の回避、長時間のコントロールデリバリー、コンプライアンスの向上及び痛み無く簡単に投与出来るといった利点を有する。だが、薬物の皮膚透過性は一般的に低いため融点が低く、かつ分子量が 500 Da 以下で適度なオクタノール/水分分配係数 ($10 < K_{ow} < 1,000$) を有するニトログリセリンなどの一部の薬物しか臨床で用いられていない。投与方法が簡便でありまた皮膚を介した薬物送達において最大の障壁である角層を突破することが出来る無針注射器と TDS との組み合わせは、皮膚を基剤とした新たな TDS となりうる。これら TDS と無針注射器の併用は適用可能な薬物の幅を広げ、さらに患者のコンプライアンスや QOL をも考慮した魅力ある投与方法となりうるだろう。これまでに我々のグループではこれらの考えに基づき、TDS の欠点である血中濃度の上昇が緩やかであるといった点を改善し、かつ長時間のコントロールデリバリーが可能である TDS と無針注射器の併用システムについて報告している⁶⁾。

しかし、これらの研究に用いられている無針注射器の多くは、皮下組織および筋肉組織への薬物送達を目的としており、皮膚表層部を薬物送達部位とした薬物投与にはほとんど用いられていない。さらに、表皮および真皮は DNA ワクチンデリバリーや遺伝子治療薬投与方法としても注目されていることから、皮膚表層部からの薬物送達方法の確立および評価の確立は重要になる。我々は、皮膚表層部に無針注射器を用いて薬物を貯留させることによる局所および全身作用を示す角層および表皮を基剤とした新規薬物送達システムの確立を目指した。我々は、インスリン投与デバイスである Shimajet® をデバイスとして選択し、射出圧と薬液射出量が薬物の皮内分布に及ぼす影響および薬液射出後の皮膚からの薬

物放出性について評価した⁷⁾。これらの結果 needle-free injector を利用した薬物の皮膚表層部をターゲティングが可能であり、また薬液の皮膚からの放出性はバネ定数により変化し、バネ定数 15 N/mm の場合には Higuchi 式に従うことが示された。これらの結果より、薬物の表皮ターゲティングを目的とした Needle-free injection が有用であることが示唆された。

5.4 ナノ粒子の皮膚透過性に関する研究

機能性や使用性の向上を量るため nanotechnology 技術を利用した Drug Delivery System が注目されている。化粧品でも有効成分が適用部位である皮膚表面から目的とする部位まで浸透させるため、nanotechnology 技術やその他様々な技術が利用されている。特に、透明性の高いファンデーションや紫外線予防効果の高いサンスクリーンなどの商品にナノ粒子はサンスクリーンなどの商品に使用されている。しかしながら、近年ナノ粒子の安全性に関する懸念から数多くの研究が盛んに行われている。我々の研究室ではナノ粒子の皮膚透過性に関する研究を現在進行中である。

6. 最 後 に

皮膚は常に様々な物質の生体侵入防御機構を有しているだけでなく、人々の生活様式を表す美的器官でもある。今後、皮膚を介した物質の DDS に関する研究を、これらの皮膚の生理と上手につきあひながら、様々なインテリジェントな皮膚適用型 DDS 製剤の開発を行っていきたい。

引 用 文 献

- 1) N. Hada, T. Hasegawa, H. Takahashi, T. Ishibashi, K. Sugibayashi, Cultured skin loaded with tetracycline HCl and chloramphenicol as dermal delivery system: Mathematical evaluation of the cultured skin containing antibiotics, *J. Control. Release*, **108**, 341–350 (2005).
- 2) S. Tokumoto, K. Mori, N. Higo, K. Sugibayashi, Effect of electroporation on the electroosmosis across hairless mouse skin *in vitro*, *J. Control. Release*, **105**, 296–304 (2005).
- 3) Y. Tokudome, K. Sugibayashi, Mechanism of the synergic effects of calcium chloride and electroporation on the *in vitro* enhanced skin permeation of drugs, *J. Control. Release*, **95**, 267–274 (2004).
- 4) X. Wu, H. Todo, K. Sugibayashi, Effects of pretreatment of needle puncture and sandpaper abrasion on the *in vitro* skin permeation of fluo-

- rescein isothiocyanate (FITC)-dextran, submitted.
- 5) T. Watanabe, T. Hasegawa, H. Takahashi, T. Ishibashi, K. Takayama, K. Sugibayashi, Utility of three-dimensional cultured human skin model as a tool to evaluate skin permeation of drugs, *Altern. Animal Test Experiment*, **8**, 1-14 (2001).
- 6) N. Inoue, D. Kobayashi, M. Kimura, M. Toyama, I. Sugawara, S. Itoyama, M. Ogihara K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Fundamental investigation of a novel drug delivery system a transdermal delivery system with jet injection, *Int. J. Pharm.*, **137**, 175-184 (1996).
- 7) 飯高 大, 藤堂浩明, 藤本顕助, 杉林堅次, 日本薬剤学会第 21 年会要旨集 (2005).